

DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK



(12) Wirtschaftspatent

Ertellt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

PATENTSCHRIFT

(19) DD (11) 264 707 A1

4(51) C 12 P 7/82
C 07 C 67/03
C 07 C 69/013
C 07 C 69/74

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 12 P / 308 217 1 (22) 23.10.87 (44) 08.02.89

(71) Akademie der Wissenschaften der DDR, Otto-Nuschke-Straße 22/23, Berlin, 1080, DD
(72) Theil, Fritz, Dr. rer. nat.; Ballschuh, Sibylle; Schick, Hans, Prof. Dr. sc. nat.; Häfner, Barbara, Dr. rer. nat.; Haupt, Monika, Dr. rer. nat.; Palme, Hans-Joachim, Dr. rer. nat.; Schwarz, Sigfrid, Dr. sc. nat., DD

(54) Verfahren zur Herstellung von (1R,4S)-4-Acyloxy-1-hydroxycyclopent-2-enen

(55) Herstellung, (1R,4S)-4-Acyloxy-1-hydroxycyclopent-2-ene, enzymkatalysierte Umesterung, cis-1,4-Dihydroxycyclopent-2-en, Carbonsäureester, organisches Lösungsmittel, optisch aktive Prostaglandine, Lipase, Schweinepankreas-Lipase, Pankreatin

(57) Es wird ein Verfahren zur Synthese von (1R,4S)-4-Acyloxy-1-hydroxycyclopent-2-enen durch enzymkatalysierte Umesterung von cis-1,4-Dihydroxycyclopent-2-en mit Carbonsäureestern in organischen Lösungsmitteln beschrieben. Diese Verbindungen dienen als Ausgangsmaterial für die Synthese optisch aktiver Prostaglandine und Prostaglandinderivate.

ISSN 0433-6461

4 Seiten

BEST AVAILABLE COPY

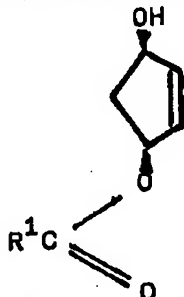
Patenter Ansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von (1R,4S)-4-Acyloxy-1-hydroxycyclopent-2-enen der allgemeinen Formel I, in der R¹ Wasserstoff, Alkyl oder Aryl bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß cis-1,4-Dihydroxycyclopent-2-en der Formel II mit Carbonsäureestern der allgemeinen Formel III, in der R¹ Wasserstoff, Alkyl oder Aryl, R² Alkyl, CH₂-CH₂X, CH₂-CHX₂, CH₂-CX₃, wobei X Halogen wie Fluor, Chlor oder Brom ist, oder Aryl bedeuten, in einem wasserfreien organischen Lösungsmittel in Gegenwart einer Base und einer Lipase bei Temperaturen zwischen 0°C und 80°C umgesetzt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als organisches Lösungsmittel Diäthylether, 1,4-Dioxan, Tetrahydrofuran oder Toluol verwendet wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Base Pyridin, Triethylamin, 4-N,N-Dimethyl-aminopyridin oder Imidazol verwendet wird.
4. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß als Lipase eine Lipase tierischen, mikrobiellen oder pflanzlichen Ursprungs verwendet wird.
5. Verfahren nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Lipase tierischen Ursprungs rohe Schweinepankreas-Lipase in Form des Präparates Pankreatin verwendet wird.
6. Verfahren nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei einer Temperatur von 25°C erfolgt.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von (1R,4S)-4-Acyloxy-1-hydroxycyclopent-2-enen der allgemeinen Formel I,



In der R¹ Wasserstoff, Alkyl oder Aryl bedeutet.

Dieser Verbindungstyp ist Ausgangsmaterial für die Synthese optisch aktiver Prostaglandine und Prostaglandinderivate, die zur Verhütung und Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, für gynäkologische Indikationen, zur Verhütung und Behandlung von Magen- und Darmgeschwüren in der Humanmedizin sowie zur Geburten- und Brunstsynchrisation in der Tierproduktion verwendbar sind.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

(1R,4S)-4-Acyloxy-1-hydroxycyclopent-2-ene (I) waren bisher zugänglich durch asymmetrische enozymkatalysierte Hydrolyse der meso-Verbindungen cis-1,4-Diacetoxycyclopent-2-ene mittels Mikroorganismen bzw. isolierter Enzyme verschiedener Herkunft (S. Takano, K. Tanigawa, K. Ogasawara; J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1978, 189; S. Miura, S. Kurozumi, T. Toru, T. Tanaka, M. Kobayashi, S. Matsubara, S. Ishimoto; Tetrahedron 22, 1893 /1976/; DE-OS 34 39 688; K. Laumen, M. Schneider; Tetrahedron Lett. 26, 6876 /1984/; K. Laumen, E. H. Reimerdes, M. Schneider; Tetrahedron Lett. 26, 407 /1985/. Der Enantiomerenüberschuß bei diesen Reaktionen beträgt maximal 69%, d.h. zum Erhalt eines Produktes mit einem Enantiomerenüberschuß > 95% muß sich eine Reinigung anschließen, die zwangsläufig mit erheblichem Substanzverlust verbunden ist. Bestimmte Enzyme, z.B. die Acetylcholinesterase des Zitteraals oder bestimmte Lipasen, liefern (1S,4R)-4-Acyloxy-1-hydroxycyclopent-2-ene (D. R. Dearhoff, A. J. Matthews, D. S. McMeekin, C. L. Crane; Tetrahedron Lett. 27, 1265 /1986/; K. Laumen, M. P. Schneider; J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1986, 1298), d.h. die optischen Antipoden von I. Zur Umwandlung von (1S,4R)-4-Acyloxy-1-hydroxycyclopent-2-enen in (1R,4S)-4-Tetrahydropyranyloxy-1-hydroxycyclopent-2-en, eine Verbindung, die analog der Verbindung der allgemeinen Formel I in die Reihe der natürlichen Prostaglandine führt, sind dann noch zwei weitere Synthesestufen erforderlich. Alle diese enantioselektiven Hydrolysen verlaufen im wäßrigen Medium. Das hat den Nachteil, daß es zu Problemen hinsichtlich Löslichkeit des Substrates und bei der Isolierung der Produkte kommen kann.

Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung besteht darin, eine enantioselektive Synthese von (1R,4S)-4-Acyloxy-1-hydroxycyclopent-2-en in der allgemeinen Formel I aufzufinden, die diese Verbindungen in befriedigender chemischer Ausbeute und mit einem hohen Enantiomerenüberschuß liefert.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung von (1R,4S)-4-Acyloxy-1-hydroxycyclopent-2-en in der allgemeinen Formel I, in der R¹ Wasserstoff, Alkyl oder Aryl bedeuten, durch enzymkatalysierte Umesterung in organischen Lösungsmitteln zu entwickeln.

Diese Aufgabe wird gelöst, indem erfindungsgemäß die meso-Verbindung cis-1,4-Dihydroxycyclopent-2-en der Formel II (G.O. Schenck, D.E. Dunlap; Angew. Chem. 68, 248 / 1856/; C. Kaneko, A. Sugimoto, S. Tanaka; Synthesis 1974, 878) mit Carbonsäureestern der allgemeinen Formel III, in der R¹ Wasserstoff, Alkyl oder Aryl, R² Alkyl, CH₂-CH₂X, CH₂-CHX₂, CH₂-CX₃, wobei X Halogen wie Fluor, Chlor oder Brom ist, oder Aryl bedeuten, in einem wasserfreien organischen Lösungsmittel wie Diäthylester, 1,4-Dioxan, Tetrahydrofuran oder Toluol in Gegenwart einer Base wie Pyridin, Triethylamin, 4-N,N-Dimethylaminopyridin oder Imidazol und einer Lipase tierischen, mikrobiellen oder pflanzlichen Ursprungs, vorzugsweise roher Schweinepankreas-Lipase in Form des Präparates Pankreatin, bei Temperaturen zwischen 0°C und 80°C, vorzugsweise 25°C, umgesetzt wird.

Hierdurch werden (1R,4S)-4-Acyloxy-1-hydroxycyclopent-2-ene der Formel I mit einem hohen Enantiomerenüberschuß erhalten.

Ausführungsbeispiele**Beispiel 1**

Eine Lösung von 1 g (10 mmol) cis-1,4-Dihydroxycyclopent-2-en (II), 13,9 g (73 mmol) 2,2,2-Trichlorethylacetat und 0,72 g (7,2 mmol) absolutem Triethylamin in 26 ml absolutem Tetrahydrofuran wird bei 25°C mit 5 g roher Schweinepankreas-Lipase in Form des Präparates Pankreatin versetzt und 7 Stunden bei einer Temperatur von 25°C gerührt. Danach wird die Suspension filtriert und der Filterrückstand mit Ethylacetat gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie oder einfache Filtration über Kieselgel gereinigt. Man erhält 650 mg (46%) (1R,4S)-4-Acetoxy-1-hydroxycyclopent-2-en (I) als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 46°C bis 48°C.

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃): 1,58 ppm (1H, td, J 15 und 4 Hz, 5α-H); 1,86 ppm (1H, s, OH); 1,99 ppm (3H, s, OAc); 2,74 ppm (1H, td, J 15 und 8 Hz, 5β-H); 4,65 ppm (1H, m, 1α-H); 5,42 ppm (1H, m, 4α-H); 5,98 ppm (2H, dd, J 15 und 6 Hz, -CH=CH-).

[α]_D²⁰ -61,8° (C = 1, CHCl₃).

Enantiomerenüberschuß: e.e. 94%

Man erhält außerdem 920 mg (48%) cis-1,4-Diacetoxycyclopent-2-en, die nach Enacetylierung erneut zur Umesterung eingesetzt werden können.

Beispiel 2

Eine Lösung von 0,1 g (1 mmol) cis-1,4-Dihydroxycyclopent-2-en (II), 1,39 g (7,3 mmol) 2,2,2-Trichlorethylacetat und 0,072 g (0,72 mmol) absolutem Triethylamin in 2,5 ml absolutem 1,4-Dioxan wird bei 25°C mit 0,5 g roher Schweinepankreas-Lipase in Form des Präparates Pankreatin versetzt und 22 Stunden bei einer Temperatur von 25°C gerührt.

Aufarbeitung analog Beispiel 1 liefert 55 mg (39%) (1R,4S)-4-Acetoxy-1-hydroxycyclopent-2-en (I).

[α]_D²⁰ -63,6° (C = 1, CHCl₃).

Enantiomerenüberschuß: e.e. 96%.

Beispiel 3

Eine Lösung von 0,1 g (1 mmol) cis-1,4-Dihydroxycyclopent-2-en (II), 1,39 g (7,3 mmol) 2,2,2-Trichlorethylacetat und 0,093 g (0,78 mmol) 4-N,N-Dimethylaminopyridin in 2,5 ml absolutem Tetrahydrofuran wird bei 25°C mit 0,5 g roher Schweinepankreas-Lipase in Form des Präparates Pankreatin versetzt und 12 Stunden bei einer Temperatur von 25°C gerührt.

Aufarbeitung analog Beispiel 1 liefert 64 mg (45%) (1R,4S)-4-Acetoxy-1-hydroxycyclopent-2-en (I).

[α]_D²⁰ -61,7° (C = 1, CHCl₃).

Enantiomerenüberschuß: e.e. 94%.

Beispiel 4

Eine Lösung von 0,1 g (1 mmol) cis-1,4-Dihydroxycyclopent-2-en und 0,72 g (7,2 mmol) absolutem Triethylamin in 10 ml (128 mmol) absolutem Methylacetat wird bei 25°C mit 0,5 g roher Schweinepankreas-Lipase in Form des Präparates Pankreatin versetzt und 16 Stunden gerührt. Aufarbeitung analog Beispiel 1 liefert 84 mg (46%) (1R,4S)-4-Acetoxy-1-hydroxycyclopent-2-en (I).

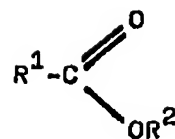
[α]_D²⁰ -27,7° (C = 1, CHCl₃). Enantiomerenüberschuß: e.e. 42%.



I



II



III

R^1 : H, Alkyl oder Aryl

R^2 : Alkyl, CH_2-CH_2X , CH_2-CHX_2 , CH_2-CX_3 oder Aryl

X : Fluor, Chlor oder Brom